

REC'D 10 FEB 2004
WIPO PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

출원 번호 : 10-2003-0004511
Application Number

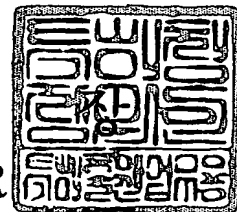
출원 년 월 일 : 2003년 01월 23일
Date of Application JAN 23, 2003

출원 인 : 정만길
Applicant(s) JUNG MAN GIL



2004 년 01 월 19 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【제출일자】 2003.01.23
【발명의 명칭】 디옥소아테미시닌 유사체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 항암제
【발명의 영문명칭】 DEOXAARTEMISININ ANALOGS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, AND ANTICANCER AGENT COMPRISING THEM
【출원인】
【성명】 정만길
【출원인코드】 4-2003-002394-1
【대리인】
【성명】 박상기
【대리인코드】 9-1998-000225-7
【포괄위임등록번호】 2003-003937-3
【발명자】
【성명】 정만길
【출원인코드】 4-2003-002394-1
【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 박상기 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 28 면 28,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 6 항 301,000 원
【합계】 358,000 원
【감면사유】 개인 (70%감면)
【감면후 수수료】 107,400 원

【요약서】

【요약】

본 발명은 항암 활성이 우수하고 산 안정성이며 독성이 낮은 신규한 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체, 그의 제조 중간체인 신규한 디옥소아테미시닌 단량체, 그들의 제조방법, 및 디옥소아테미시닌 이합체 또는 삼합체를 포함하는 항암제에 관한 것이다.

【명세서】

【발명의 명칭】

디옥소아테미시닌 유사체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 항암제 { DEOXOARTEMISININ ANALOGS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, AND ANTICANCER AGENT COMPRISING THEM}

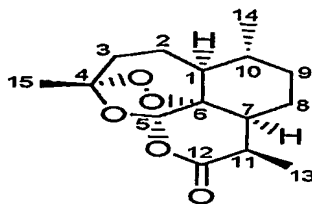
【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 디옥소아테미시닌 유사체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 항암제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 항암 활성이 우수하고 산 안정성이며 독성이 낮은 신규한 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체, 그의 제조 중간체인 신규한 디옥소아테미시닌 단량체, 그들의 제조방법, 및 디옥소아테미시닌 이합체 또는 삼합체를 포함하는 항암제에 관한 것이다.
- <2> 세스퀴테르펜락톤 엔도퍼옥시드인 아테미시닌(Artemisinin; Qinghaosu)은 개똥쭉(*Artemisia annua*, L)으로부터 분리된 최초의 천연 트리옥세인으로서, 하기 구조식(I)을 가진다.

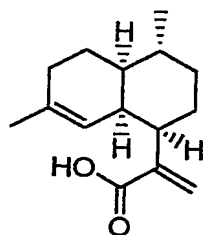
<3>



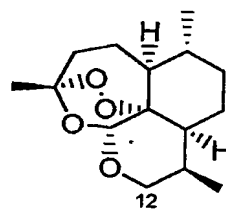
I

- <4> 아테미시닌은 높은 항말라리아 활성 및 폐렴균과 독소플라스마 곤디이에 대한, 우수한 활성 때문에 생물학적 관심이 높다. 또한, 아테미시닌 유도체는 항-HIV 활성을 갖는 것으로도 보고된 바 있다. 아테미시닌 유도체는 구조적 특성과 우수한 항말라리아 활성 때문에 많은 연구가 이

루어져 왔다. 대부분의 1세대 C-12 아세탈 형태의 유도체들은 가수분해 조건에 대해 불안정하다. 또한, 대부분의 기존 반합성 방법은 C-12 아세탈 작용기를 가수분해에 대해 불안정한 에테르나 에스테르 유도체로 대체하는 것에 불과했다. 그러나, 근래 구조식(I)의 아테미시닌이나 하기 구조식(II)의 아테미신산으로부터 제조된 C-12 비아세탈 형태의 하기 구조식(III)의 디옥소아테미시닌이 아테미시닌 보다 생체외(*in vitro*) 및 생체내(*in vivo*) 모두에서 더 높은 항말라리아 활성을 보이는 것으로 보고된 바 있다[참고문헌: Jung, M.; Li, X.; Bustos, D. A.; ElSohly, H. N.; McChesney, J. D., A Short and Stereospecific Synthesis of (+)-Deoxoartemisinin and (-)-Deoxodesoxyartemisinin, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 5973-5976 및 Jung, M.; Li, X.; Bustos, D. A.; ElSohly, H. N.; McChesney, J. D.; Milhous, W. K., Synthesis and Antimalarial Activity of (+)-Deoxoartemisinin, *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 1516-1518].



II



III

- <6> 비아세탈 형태의 디옥소아테미시닌 유도체들은 최근에 아세탈 형태의 유도체들보다 우수한 산안정도와 같은 생리적 유용성 때문에 관심의 대상이 되고 있다. 더욱이, C-12 위치에 엑소(exo) 산소를 갖지 않은 유도체들은 아세탈 형태의 아테미시닌 유도체들 보다 동물 실험에서 더 적은 신경독성을 나타내는 것으로 보고되고 있어, 앞으로는 현재 임상으로 사용되고 있는 아세탈 형태의 유도체들(예를 들어, 아테이서(arteether), 아템이서(artemether), 아테수네이

트(artesunate) 및 아텔린산(artelinic acid)의 사용이 불가능할 것으로 예상된다. C-12 위치에 C-C 결합을 포함한, 가수분해에 안정한 최초의 비아세탈 형태의 유도체인 12-*n*-부틸디옥소 아테미시닌의 합성 이후, C-12 위치에 헤테로아릴기와 불포화 치환기들을 포함한 일부 비아세탈 형태의 유도체 계열이 제조되었다[참고문헌: Jung, M.; Bustos, D. A.; ElSohly, H. N.; McChesney, J. D., A Concise and Stereoselective Synthesis of (+)-12-*n*-Butyldeoxoartemisinin, *Synlett*, 1990, 743-744 및 Chorki, F.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Begue, J. P.; Brigaud, T.; Portella, C., C-10 Fluorinated Derivatives of Dihydroartemisinin: Difluoromethylene Ketones, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 1487-1489].

<7> 대부분의 연구들이 항말라리아 활성에 초점을 맞춰 왔으나, 최근에는 일부 연구 그룹들이 아테미시닌 유도체의 암세포 독성에 관하여 보고하였다[참고문헌: Woerdenbag, H. J.; Moskal, T. A.; Pras, N.; Maringle, T. M.; ElFeraly, F. S.; Kampinga, H. H.; Konings, A. W. T., Cytotoxicity of Artemisinin-related Endoperoxides to Ehrlich ascites Tumor cells, *J. Nat. Prod.*, 1993, 56, 849 및 Wu, J-M.; Shan F.; Wu, G-S.; Li, Y.; Ding, J.; Xiao, D.; Han, J-X.; Atassi, G.; Leonce, S.; Caignard, D-H.; Renard, P., Synthesis and Cytotoxicity of Artemisinin derivatives containing Cyanoarylmethyl group, *Eur. J. Med. Chem.*,

2001, 36(5), 469-479]. 대부분의 암세포들은 빠른 세포분할 때문에 정상 세포들 보다 트랜스페린(transferrin) 수용체의 더 높은 표면 농도를 나타내고, 따라서 높은 철 흡입율을 갖는 것으로 알려져 있다. 엔도퍼옥시드의 특이한 분자구조는 암세포들의 더 높은 제 1철 이온 농도에 의해 가속화된 약한 산소 퍼옥시드 결합의 동등분열을 통해서 활성 산소 라디칼들의 생성을 쉽게 하여, 활성을 지닌 암세포들의 세포 구조를 선택적으로 파괴할 것으로 생각된다. 이에 따라, 다양한 아테미시닌 유도체의 항암 활성이 연구되고 항암 활성을 나타내는 일부 이합체들이 제조되었으나, 수율이 낮고 그들의 대부분은 C-12 위치에 방향족 또는 불포화기를 포함한 링커(linker)나 여전히 아세탈 형태를 갖고 있어, 신경독성이고 산에 대해 불안정하며 낮은 항암 활성을 나타내는 단점이 있었다[참고문헌: Galal, A. M.; Ahmad, M. S.; El-Feraly, F. S., Preparation and Characterization of a New Artemisinin-Derived Dimer, *J. Nat. Prod.*, 1996, 59, 917-920; Posner, G. H.; Ploypradith, P.; Parker, M. H.; O'Dowd, H.; Woo, S-H.; Northrop, J.; Krasavin, M.; Dolan, P.; Kensler, T. W.; Xie, S.; Shapiro, Antimalarial, Antiproliferative, and Antitumor Activities of Artemisinin-Derived, Chemically Robust, Trioxane Dimers., *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 4275-4280; 및 Ekthawatchai, S.; Kamchonwongpaisan, S.; Kongsaree, P.; Tarnchompoo, B.; Thebtaranonth, Y.; Yuthavong, Y., C-16 Artemisinin Derivatives and Their Antimalarial and Cytotoxic Activities: Synthesis of Artemisinin Monomers, Dimers, Trimers, and Tetramers by Nucleophilic Additions to Artemisitene, *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 4688-4695].

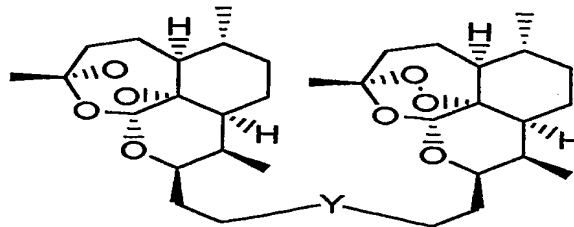
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <8> 이에, 본 발명자들은 C-12 위치에 방향족 또는 불포화기를 포함한 링커가 존재하지 않고 비아세탈 형태인 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체를 제조하고 이들의 항암 활성을 시험한 결과, 본 발명의 이합체 및 삼합체가 높은 항암 활성을 가짐을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.
- <9> 따라서, 본 발명의 한 목적은 항암 활성이 우수한 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체를 제공하는 것이다.
- <10> 본 발명의 다른 목적은 상기 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체를 고수율로 용이하게 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- <11> 본 발명의 또 다른 목적은 상기 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체를 포함하는 항암제를 제공하는 것이다.
- <12> 본 발명의 또 다른 목적은 상기 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체를 고수율로 제조하기 위한 중간체인 디옥소아테미시닌 단량체를 제공하는 것이다.
- <13> 본 발명의 또 다른 목적은 상기 디옥소아테미시닌 단량체를 고수율로 용이하게 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

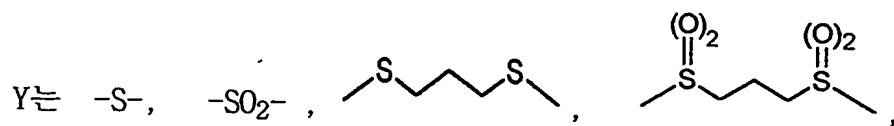
- <14> 본 발명의 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체는 하기 구조식(IV)을 가진다.

<15>

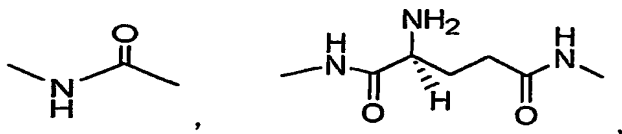


- <16> 상기 식에서,

<17>

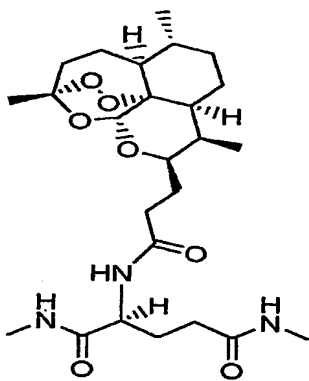


<18>



<19> 또는

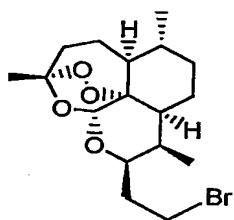
<20>



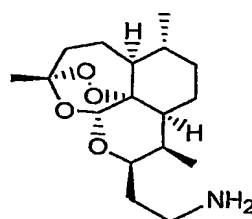
이다.

<21> 본 발명의 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체는 하기 구조식(V) 및 (VI)의 디옥소아테미시닌 단량체로부터 제조하며, 각각의 이합체 및 삼합체의 제조방법을 하기 반응도식 1, 2 및 3에 나타내었다.

<22>



V

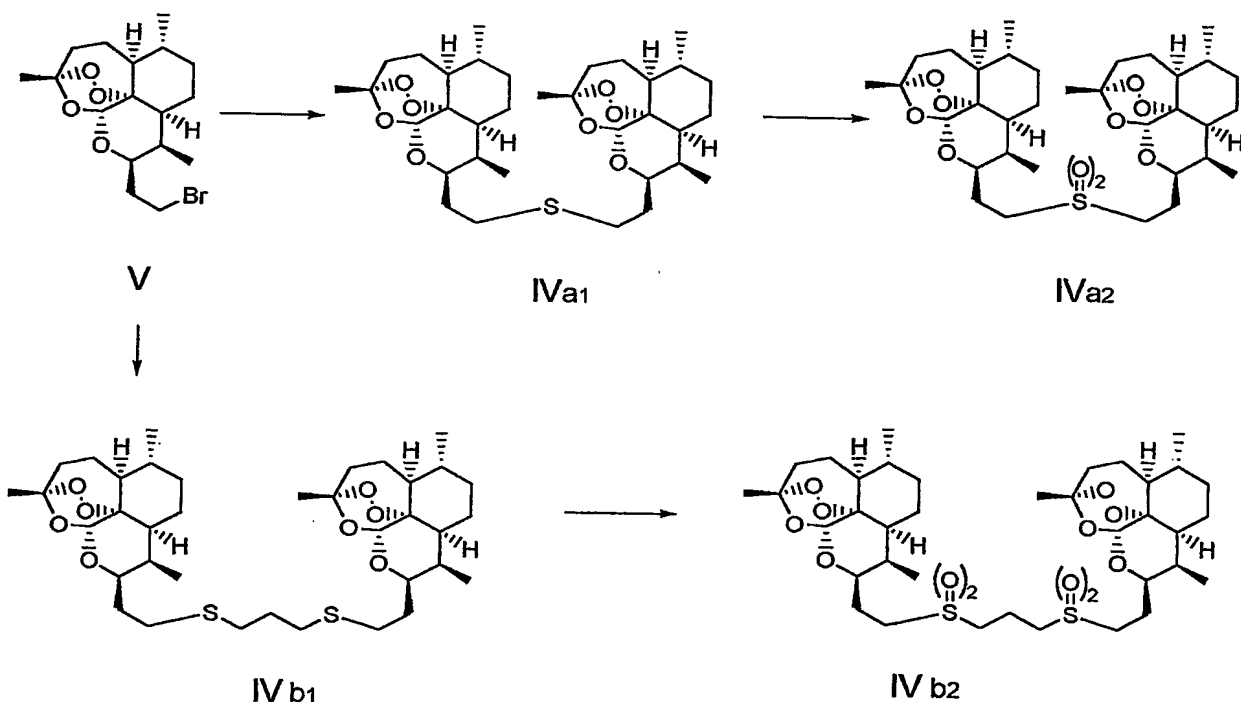


VI

<23> 본 발명의 설파이드 또는 설폰기 함유 링커를 가지는 디옥소아테미시닌 이합체는 하기 반응도식 1에서와 같이, 12-브로모에틸디옥소아테미시닌 단량체(V)를 비스-친핵성 짝지음 반응시켜 제조한다. 구체적으로, 디옥소아테미시닌 이합체(IVa₁)은 2몰의 12-브로모에틸디옥소아테미시닌(V)과 1몰의 황화나트륨을 반응시켜 제조하고, 이합체(IVa₂)는 이합체(IVa₁)를 메타클로로퍼벤조산(m-CPBA)과 같은 산화제로 산화반응시켜 제조한다. 유사하게, 디옥소아테미시닌 이합체(IVb₁)은 2몰의 12-브로모에틸디옥소아테미시닌(V)과 1몰의 1,3-프로판디티올을 반응시켜 제조하고, 이합체(IVb₂)는 이합체(IVb₁)를 m-CPBA와 같은 산화제로 산화반응시켜 제조한다.

<24> 반응도식 1

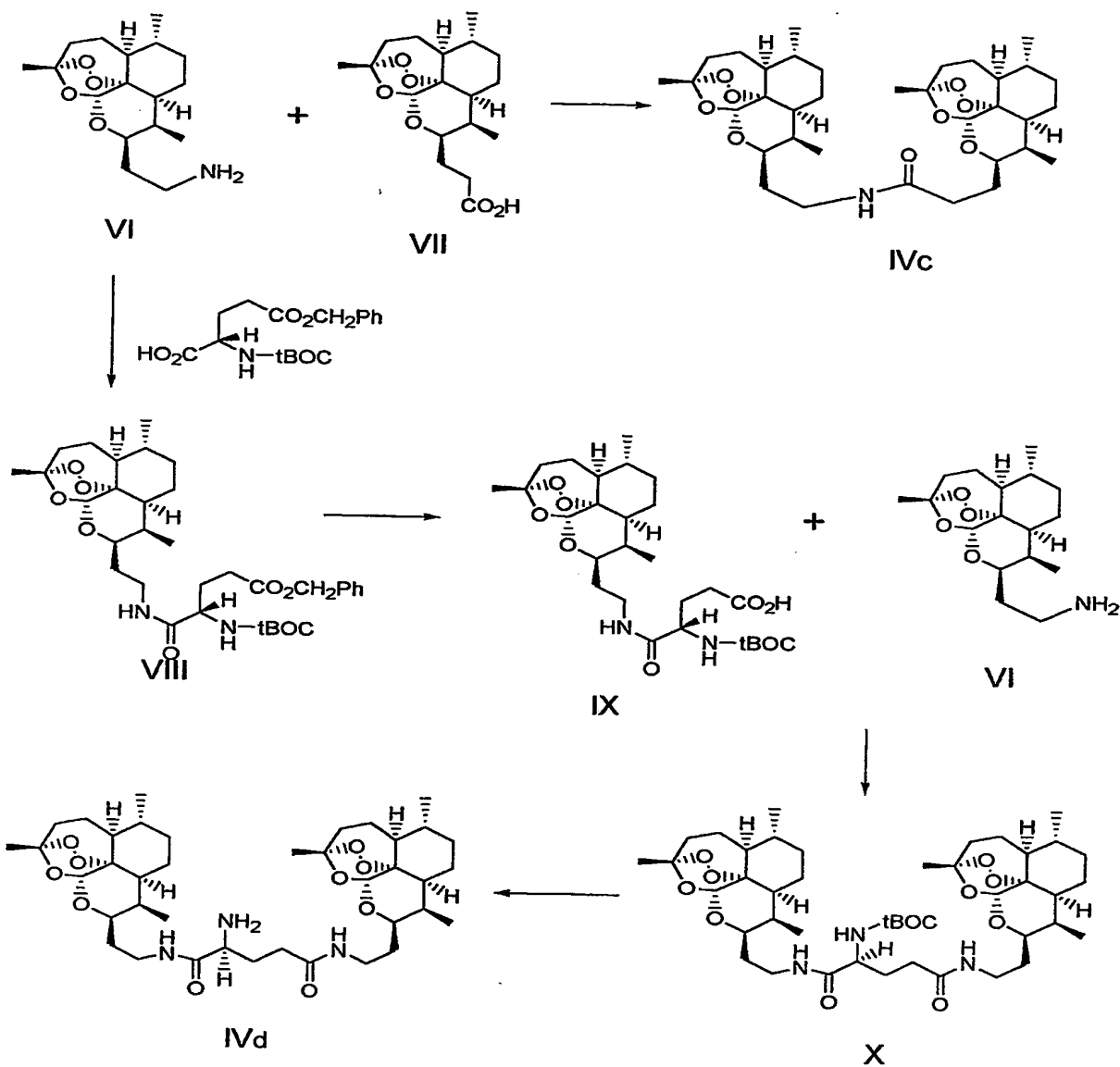
<25>



<26> 본 발명의 아미드기 함유 링커를 가지는 디옥소아테미시닌 이합체는 하기 반응도식 2에서와 같이, 12-아미노에틸디옥소아테미시닌(VI)으로부터 제조한다. 구체적으로, 디옥소아테미시닌 이합체(IVc)는 12-아미노에틸디옥소아테미시닌(VI)을 12-카르복실에틸디옥소아테미시닌(VII)과 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC)/10-하이드록시벤조트리아졸(HOBt)과 같은 촉매의 존재하에 짝지음 반응시켜 제조한다. 한편, 디옥소아테미시닌 이합체(IVd)는 12-아미노에틸디옥소아테미시닌(VI)을 보호된 글루타레이트와 EDC/HOBt와 같은 촉매의 존재하에 직접 짝지음 반응시키고, 에스테르의 벤질기를 제거한 다음, EDC/HOBt와 같은 촉매의 존재하에 12-아미노에틸디옥소아테미시닌(VI)과 짝지음 반응시킨 후, 아미노기의 t-BOC 보호기를 제거하여 제조한다.

<27> 반응도식 2

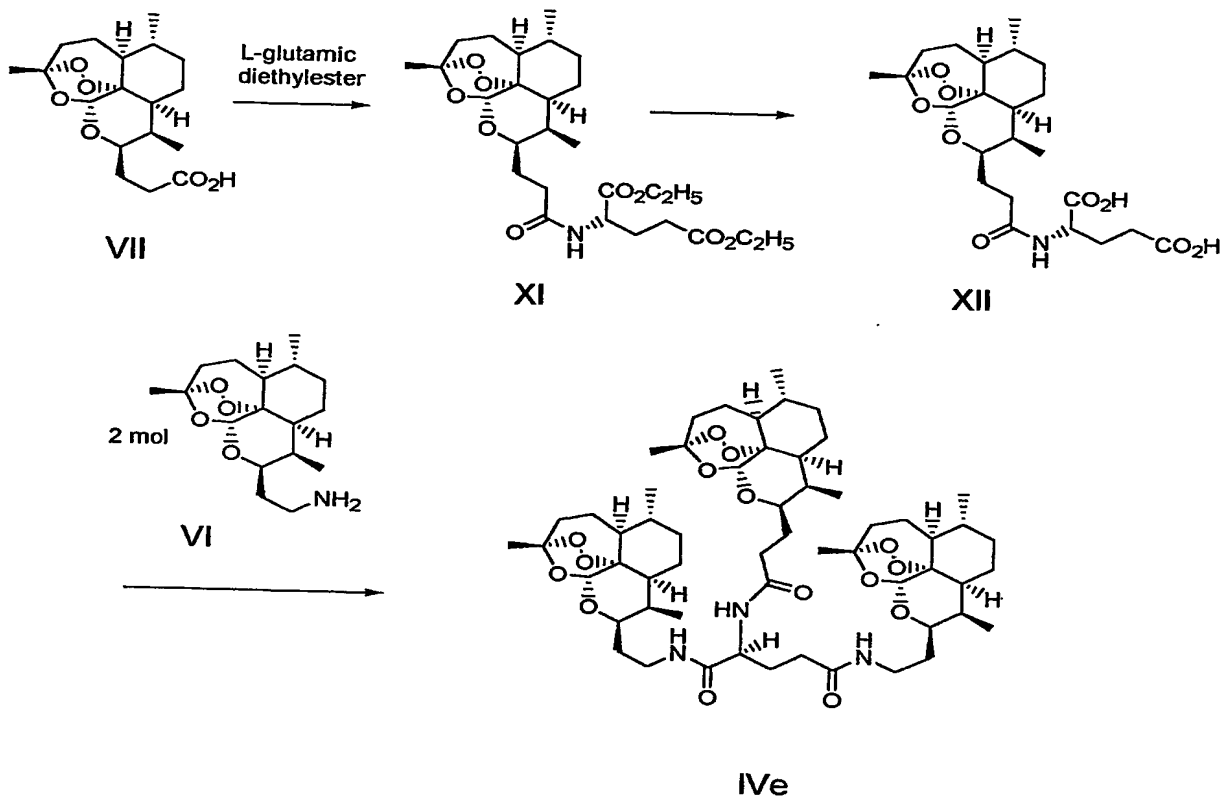
<28>



<29> 본 발명의 디옥소아테미시닌 삼합체(IVe)는 하기 반응도식 3에서와 같이, 12-카르복실에틸디옥소아테미시닌(VII)을 EDC/HOBt와 같은 촉매의 존재하에서 L-구루타믹 디에틸에스테르와 짝지음 반응시키고, 두개의 에스테르기를 가수분해시킨 다음, EDC/HOBt와 같은 촉매의 존재하에 2몰의 12-아미노에틸디옥소아테미시닌(VI)과 이중 짝지음 반응시켜 제조한다.

<30> 반응도식 3

<31>

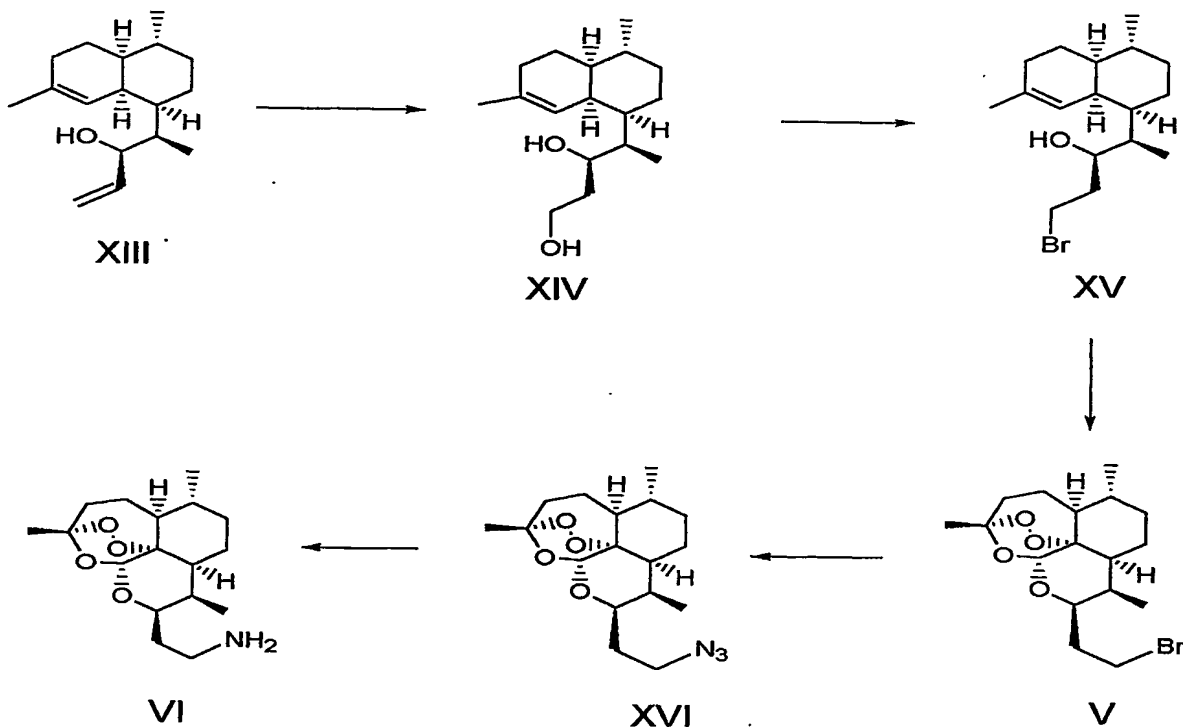


<32> 본 발명의 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체의 제조 중간체인 구조식(V) 및 (VI)의 신규한 디옥소아테미시닌 단량체는 하기 반응도식 4에서와 같이, 12-비닐디하이드로아테미시닐 알코올(XIII)로부터 제조한다. 12-비닐디하이드로아테미시닐 알코올(XIII)은 공지된 합성 방법[참고 문헌: Jung et al., A Concise and Stereoselective Synthesis of (+)-12-*n*-Butyldeoxoartemisinin, *Synlett*, 1990, 743-744]에 의해 아테미시닌산(II)으로부터 합성할 수 있다. 아테미시닌은 아테미신산 보다 훨씬 더 비싸고, C-12 위치에 C-C 결합을 직접적으로 도입하는 과정에서 생물학적으로 필수적인 엔도퍼옥시드가 파괴될 수 있기 때문에, 더 저렴하고 이용하기 용이한 아테미신산을 사용한다. 구체적으로, 12-브로모에틸디옥소아테미시닌(V)은

12-비닐디하이드로아테미시닐 알코올(XIII)의 말단 올레핀을 직접 불수소화 산화반응시키고, $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ 로 브롬화 반응시킨 후, 공지된 방법으로[참고문헌: Jung, M 등의 상기 논문] 광산화 고리화 반응시켜 제조한다. 한편, 12-아미노에틸디옥소아테미시닌(VI)은 12-브로모에틸디옥소아테미시닌(V)을 나트륨아지드와 반응시킨 다음, 아지드기를 환원 반응시켜 제조한다. 상기 방법에 의해 12-브로모에틸디옥소아테미시닌(V) 및 12-아미노에틸디옥소아테미시닌(VI)을 제조할 경우, 12β -에피머만이 선택적으로 생성된다.

<33> 반응도식 4

<34>



<35> 본 발명의 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체는 C-12 비아세탈 형태이고 방향족 또는 불포화기를 포함한 링커가 존재하지 않아, 신경독성이 낮으며 산 안정성이고 높은 항암 활성을 나타

낸다. 따라서, 본 발명의 이합체 및 삼합체는 경구투여용 항암제로서 효과적으로 사용될 수 있다.

<36> 본 발명의 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체를 유효성분으로 함유하는 항암제는 경구적으로(복용 또는 흡입) 또는 비경구적으로 (예를 들면, 정맥주사, 피하주사, 경피흡수, 직장투여 등) 투여될 수 있으며, 상기 약제는 사용목적에 따라 정제, 캡슐제, 과립제, 파인 서브틸라(fine subtilae), 분제, 설하 정제, 좌약, 연고, 주사제, 유탁액제, 현탁액제, 약물처리된 시럽제 등 여러 형태로 제조될 수 있다. 상기 여러 형태의 약제는 부형제, 결합제, 붕괴제(disintegrator), 윤활제, 방부제, 항산화제, 등장제(isotonic agent), 완충제, 피막제, 감미제, 용해제, 기제(base), 분산제, 안정제, 착색제 등 상기 형태의 약제에 관용적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 사용하는 공지기술에 의해 제조된다.

<37> 상기 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물의 함량은 약제의 형태에 따라 다르지만, 바람직하게는 0.01 내지 100 중량%의 농도이다.

<38> 본 발명의 항암제의 투여량은 치료되는 사람을 포함한 포유동물의 종류, 질환의 정도 및 의사의 판단 등에 따라 넓은 범위에서 다양하게 변화된다. 그러나, 일반적으로 경구투여의 경우에는 체중 1kg 당 하루에 유효성분 0.01 내지 50 mg이 투여될 수 있고, 비경구투여의 경우에는 체중 1kg 당 하루에 유효성분 0.01 내지 10mg이 투여될 수 있다.

<39> 상술한 일일 투여량은 한 번에 또는 나누어서 사용될 수 있으며, 질환의 정도 및 의사의 판단에 따라 임의로 변화될 수 있다.

<40> 이하, 실시예에 의하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명할 것이다.

<41> 실시예 1: 12-(2'-브로모에틸)디옥소아테미시닌(V)의 합성.

<42> (1) 12-(2'-하이드록시에틸)디하이드로아테미시닐 알코올(XIV)의 합성.

<43> 공지된 방법[참고문헌: Jung et al., A Concise and Stereoselective Synthesis of (+)-12-*n*-Butyldeoxoartemisinin, *Synlett*, 1990, 743-744]에 의해 제조된 12-비닐디하이드로아테미시닐 알코올(XIII)(568mg, 2.290mmole)을 질소하에서 0.5M의 9-보로비시클로[3.3.1]노난(9BBN)(9.1mL, 4.58mmol)을 포함한 THF 용액에 천천히 부가한 다음, 30분 동안 실온에서 교반시켰다. 그런 다음, 30%-H₂O₂/3N-NaOH(1/1, 2mL)을 가한 후, 1시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 에테르(40mL x 2)로 추출하고, 포화 NaHCO₃(20mL)와 염수(20mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO₄로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 1/1)으로 정제하여, 97%의 수율로 무색 오일인 12-(2'-하이드록시에틸)디하이드로아테미시닐 알코올(XIV)를 수득하였다.

<44> ¹H-NMR(CDCl₃, 250MHz) δ 5.15(s, 1H, H-5), 4.14(d, 1H, *J*=9.8Hz, H-12), 3.89-3.80(m, 2H, H-2), 2.47(s, 1H), 1.94-1.72(m, 6H), 1.54(s, 3H, CH₃-15), 1.53-1.25(m, 9H), 0.84(d, 3H, *J*=7.3Hz, CH₃-13), 0.87(d, 3H, *J*=6.6Hz, CH₃-14).

<45> ¹³C-NMR(CDCl₃, 63MHz) δ 135.5, 120.9, 72.0, 62.6, 42.6, 42.5, 39.7, 37.8, 37.6, 36.0, 28.1, 27.0, 26.4, 26.2, 24.1, 20.1, 10.4.

<46> IR(neat) ν_{\max} 3435(OH), 2921, 1647, 1622, 1386, 1124, 1088, 1016 cm^{-1} MS(EI) m/z 266([M+]), 248([M+]-H₂O), 203([M+]-C₂H₅O).

<47> (2) 12-(2'-브로모에틸)디하이드로아테미시닐 알코올(XV)의 합성.

<48> 12-(2'-하이드록시에틸)디하이드로아테미시닐 알코올(XIV)(399mg, 1.503mmol)을 건조된 CH₂Cl₂(20mL)에 용해시킨 후, 트리페닐포스핀(TPP)(393mg, 1.503mmol)을 부가하고 30분 동안 0°C에서 교반시켰다. 그런 다음, 반응 혼합물의 온도를 실온으로 높이고 CBr₄(498mg, 1.503mmol)를 천천히 부가한 다음, 30분 동안 실온에서 교반시킨 후, 메탄올(10mL)로 반응을 종결시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(20mL x 3)로 추출하고 염수(20mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO₄로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 5/2)으로 정제하여, 95%의 수율로 무색 오일인 12-(2'-브로모에틸)디하이드로아테미시닐 알코올(XV)(470mg)을 수득하였다.

<49> ¹H-NMR(CDCl₃, 250MHz) δ 5.14(s, 1H, H-5), 4.1(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, H-12), 3.57-3.52(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 2.31(s, 1H), 1.94-1.71(m, 6H), 1.54(s, 3H, CH₃-15), 1.53-1.25(m, 9H), 0.84(d, 6H, $J=5.0\text{Hz}$, CH₃-13,14).

<50> ¹³C-NMR(CDCl₃, 63MHz) δ 135.5, 120.7, 69.8, 42.8, 42.4, 39.1, 38.9, 37.8, 36.0, 31.9, 28.0, 27.0, 26.4, 26.1, 24.1, 20.1, 10.2.

<51> IR(neat) ν_{\max} 3427(OH), 2910, 1726, 1447, 1378, 1259, 992, 908, 734 cm^{-1}

<52> MS(EI) m/z 328([M+]), 310([M+]-H₂O), 249([M+]-Br).

<53> (3) 표제 화합물의 합성.

<54> 12-(2'-브로모에틸)디하이드로아테미시닐알코올(XV)(250mg, 0.665mmol)을 촉매로서 로즈벵갈(Rose Bengal)이 포함된 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1, 60mL)에 가한 다음, 산소하에서 백열구(500W-텅스텐 램프)로 4시간 동안 -23°C 에서 빛을 통과시켰다. 반응이 종결된 다음, 반응 혼합물에 포화된 NaHCO_3 용액(50mL)을 가하고, 디에틸에테르(20mL x 3)로 추출한 다음, 염수(20mL x 2)로 세척하였다. 수득한 추출물을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 진공 감압하에서 용매를 제거한 후, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9/1, 10mL)에 용해시켰다. 그런 다음, 용액의 온도를 -40°C 로 낮추고 산촉매인 트리플루오로아세트산(TFA)를 가한 다음, -40°C 에서 12시간 동안 산소하에서 교반시켰다. 반응 혼합물에 포화된 NH_4Cl 용액(10mL)을 가하여 반응을 종결시키고, 디에틸에테르(20mL x 3)로 추출하였다. 추출물을 물(30mL x 2)과 염수(30mL x 2)로 세척하고 MgSO_4 로 수분을 제거한 다음, 진공 증류기로 농축시키고 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 5/1)으로 정제하여, 40%의 수율로 흰색 고체인 12-(2'-브로모에틸)디옥소아테미시닌(V)(99mg)를 수득하였다.

<55> $[\alpha]^{18}_D = +96.3$ (c 0.1, CHCl_3).

<56> m.p. 94°C .

<57> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 5.26(s, 1H, H-5), 4.33-4.27(m, 1H, H-12), 3.56-3.51(m, 2H, H-2'), 2.60-2.45(m, 2H), 2.30(ddd, 1H, $J=4.1, 3.8, 4.1\text{Hz}$), 2.05-1.89(m, 4H), 1.83-1.48(m, 4H), 1.39(s, 3H, CH_3 -15), 1.28-1.22(m, 2H), 0.94(d, 3H, $J=4.8\text{Hz}$, CH_3 -13), 0.87(d, 3H, $J=7.4\text{Hz}$, CH_3 -14), 0.78(m, 1H).

<58> ^{13}C -NMR(CDCl_3 , 125MHz) δ 103.4, 89.5, 81.2, 73.2, 52.4, 44.4, 37.7, 37.3, 35.8, 34.8, 33.7, 31.6, 30.3, 26.3, 25.0, 20.4, 13.1.

<59> IR(KBr) ν_{max} 2950, 1451, 1377, 1272, 1117, 1042, 1010, 880(O-O), 756 cm^{-1}

<60> MS(EI) m/z 376($M+2$), 342($[M+]-O_2$).

<61> 실시예 2: 12-(2'-아미노에틸)디옥소아테미시닌(VI)의 합성.

<62> (1) 12-(2'-아지드화에틸)디옥소아테미시닌(XVI)의 합성.

<63> 12-(2'-브로모에틸)디옥소아테미시닌(V)(128mg, 0.352mmol)를 DMF(5mL)에 용해시키고 나트륨아지드(45.7mg, 0.704mmol)를 가한 다음, 5시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물에 물(30mL)을 가하고 에틸아세테이트(50mL x 2)로 추출한 다음, 염수(40mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 5/2)으로 정제하여, 92%의 수율로 무색 오일인 12-(2'-아지드화에틸)디옥소아테미시닌(XVI)(109mg)을 수득하였다.

<64> $[\alpha]^{23}_D = +64.2$ (c 0.47, CHCl_3).

<65> ^1H -NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ 5.28(s, 1H, H-5), 4.31-4.27(m, 1H, H-12), 3.56-3.53(m, 1H), 3.44-3.38(m, 1H), 2.69-2.64(m, 1H), 2.31(ddd, 1H, $J=4.1, 3.8, 4.1\text{Hz}$), 2.03-1.75(m, 5H), 1.67-1.60(m, 3H), 1.40(s, 3H, CH_3 -15), 1.33-1.27(m, 3H), 0.96(d, 3H, $J=5.6\text{Hz}$, CH_3 -13), 0.87(d, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3 -14), 0.82(m, 1H).

<66> ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63MHz) δ 103.5, 89.5, 81.3, 72.3, 52.5, 49.8, 44.5, 37.8, 36.9, 34.7, 30.4, 29.5, 26.3, 25.1, 25.1, 20.4, 13.1.

<67> IR(neat) ν_{\max} 2927, 2875, 2095(N_3), 1733, 1454, 1377, 1277, 1098, 1011, 880(O-O), 756 cm^{-1}

<68> MS(EI) m/z 337 $[\text{M}^+]$, 305($[\text{M}^+]-\text{O}_2$).

<69> (2) 표제 화합물의 합성.

<70> 12-(2'-아지드화에틸)디옥소아테미시닌(XVI)(137.9mg, 0.352mmol)을 건조된 THF(10mL)에 용해시키고 -78°C 로 냉각시킨 다음, LAH(35.1mg, 0.925mmol)를 첨가하고 1시간 동안 -78°C 에서 교반시킨 후, -10°C 까지 천천히 온도를 높이고 1시간 동안 -10°C 에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(50mL x 2)로 추출하고 염수(40mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 100% 메탄올)에 의해 정제하여, 78%의 수율로 흰색 고체인 12-(2'-아미노에틸)디옥소아테미시닌(VI)(85.4mg)을 수득하였다.

<71> $[\alpha]_D^{23} = +38.7$ (c 0.1, CHCl_3).

<72> m.p. 103°C .

<73> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ 5.32(s, 1H, H-5), 4.29-4.21(m, 1H, H-12), 2.93-2.84(m, 3H), 2.69-2.64(m, 1H), 2.32(ddd, 1H, $J=4.0, 3.7, 4.0\text{Hz}$), 2.05-1.82(m, 3H), 1.80-1.74(m, 2H), 1.62-1.50(m, 2H), 1.40(s, 3H, CH_3 -15), 1.32-1.26(m, 4H), 0.96(d, 3H, $J=5.7\text{Hz}$, CH_3 -13), 0.87(d, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3 -14), 0.83(m, 1H).

<74> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63MHz) δ 103.5, 89.4, 81.5, 74.2, 52.7, 44.7, 41.0, 37.8, 36.9, 34.8, 33.2, 30.6, 26.5, 25.1, 25.0, 20.5, 13.4.

<75> IR(KBr) ν_{\max} 3365(NH), 2924, 2874, 1663, 1570, 1455, 1377, 1114, 1054, 1011, 944, 877(O-O), 753 cm^{-1}

<76> HRMS(FAB) m/z 312.2175($[M+H]^+$, 실측치), 311.2097($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ 에 대한 계산치).

<77> 원소분석 ($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_4$) C, H, N.

<78> 실시예 3: 12-(2'-황화에틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVa₁)의 합성.

<79> 12-(2'-브로모에틸)디옥소아테미시닌(V)(45mg, 0.124mmol)을 순수한 에탄올(4mL)에 용해시키고 10분 동안 실온에서 교반시킨 다음, Na_2S (4.8mg, 0.5eq)을 천천히 추가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 7시간 동안 실온에서 교반시키고, 에틸아세테이트(10mL x 3)로 추출한 다음 염수(10mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 5/1)으로 정제하여, 76%의 수율로 무색 오일인 12-(2'-황화에틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVa₁)(58.7mg)를 수득하였다.

<80> $[\alpha]_D^{25} = +58.7$ (c 0.23, CHCl_3).

<81> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ 5.29(s, 2H, H-5), 4.24-4.19(m, 2H, H-12), 2.91-2.84(m, 2H), 2.71-2.70(m, 2H), 2.55-2.49(m, 2H), 2.33(ddd, 2H, $J=3.1, 3.5, 4.0\text{Hz}$), 2.03-1.78(m, 8H), 1.67-1.55(m, 10H), 1.41(s, 6H, CH_3 -15), 1.36-1.26(m, 4H), 0.96(d, 6H, $J=5.8\text{Hz}$, CH_3 -13), 0.88(d, 6H, $J=7.4\text{Hz}$, CH_3 -14), 0.83(m, 2H).

<82> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 103.6, 89.2, 81.4, 76.8, 75.5, 52.7, 44.8, 37.7, 36.9, 34.8, 30.5, 30.1, 26.5, 25.2, 25.0, 20.6, 13.5.

<83> IR(neat) ν_{\max} 2925, 2876, 1617, 1459, 1379, 1119, 1054, 1011, 887(O-O), 735 cm^{-1}

<84> HRMS(FAB) m/z 645.3541($[M+Na]^+$, 실측치), 622.3539($C_{34}H_{54}O_8S$ 에 대한 계산치).

<85> 원소분석 ($C_{34}H_{54}O_8S$) C, H, S.

<86> 실시예 4: 12-(2'-술폰에틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVa₂)의 합성.

<87> 12-(2'-황화에틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVa₁)(28mg, 0.041mmol)을 건조된 CH_2Cl_2 (2mL)에 용해시키고 10분 동안 실온에서 교반시킨 후, m-CPBA(15.7mg, 0.091mmol)를 서서히 가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 포화된 $NaHCO_3$ 용액(3mL)을 부가하고 에틸아세테이트(10mL x 3)로 추출한 다음 염수(10mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 다음, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/ 에틸아세테이트 = 2/1)에 의해 정제하여, 91%의 수율로 흰색 고체인 12-(2'-술폰에틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVa₂)(24.6mg)을 수득하였다.

<88> $[\alpha]_D^{20} = +84.2$ (c 0.44, $CHCl_3$).

<89> m.p. 98°C.

<90> 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 5.30(s, 2H, H-5), 4.25-4.18(m, 2H, H-12), 3.53-3.41(m, 2H, H-2), 3.05-2.935(m, 2H, H-2), 2.79-2.71(m, 2H), 2.36(ddd, 2H, $J=3.2, 3.5, 4.1$ Hz), 2.17-1.92(m, 6H), 1.88-1.78(m, 4H), 1.69-1.49(m, 8H), 1.39(s, 6H, CH_3 -15), 0.97(d, 6H, $J=5.7$ Hz, CH_3 -13), 0.92(d, 6H, $J=7.6$ Hz, CH_3 -14), 0.89(m, 2H).

<91> ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63MHz) δ 134.1, 130.6, 130.1, 128.6, 103.6, 89.4, 81.4, 74.1, 52.5, 44.4, 36.8, 30.5, 26.4, 25.2, 22.4, 20.4, 13.2.

<92> IR(KBr) ν_{max} 2928, 2876, 1723, 1575, 1449, 1380, 1280, 1123, 1052, 880(O-O), 734 cm^{-1}

- <93> HRMS(FAB) m/z 677.3335($[M+Na]^+$, 실측치), 654.3438($C_{34}H_{64}O_{10}S$ 에 대한 계산치).
- <94> 원소분석 ($C_{34}H_{64}O_{10}S$) C, H, S.
- <95> 실시예 5: S,S'-[12-(2'-에틸)디옥소아테미시닌] 디티오프로판 이합체(IVb₁)의 합성.
- <96> 분말 상태의 KOH(12.36mg, 0.22mmol)를 DMSO(2mL)에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 1,3-프로판디티올($6.64\mu\text{L}$, 0.054mmol)과 12-(2'-브로모에틸)디옥소아테미시닌(V)(41mg, 0.112mmol)을 함께 가한 다음, 1시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그런 다음, 반응 혼합물을 에틸아세테이트(30mL x 3)로 추출하고 염수(20mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 5/2)에 의해 정제하여, 65%의 수율로 무색 오일인 S,S'-[12-(2'-에틸)디옥소아테미시닌] 디티오프로판 이합체(IVb₁)(50.7mg)를 수득하였다.
- <97> $[\alpha]_D^{24} = +112.3$ (c 0.4, $CHCl_3$).
- <98> 1H -NMR ($CDCl_3$, 250MHz) δ 5.29(s, 2H, H-5), 4.22-4.17(m, 2H, H-12), 2.83-2.66(m, 10H), 2.41-2.29(m, 2H), 2.05-1.76(m, 10H), 1.66-1.53(m, 10H), 1.41(s, 6H, CH_3 -15), 1.33-1.26(m, 4H), 0.96(d, 6H, $J=5.7\text{Hz}$, CH_3 -13) 0.88(d, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3 -14), 0.83(m, 2H).
- <99> ^{13}C -NMR($CDCl_3$, 63MHz) δ 103.6, 89.3, 81.4, 75.3, 52.7, 44.7, 38.8, 37.8, 36.9, 34.8, 32.2, 30.5, 30.2, 29.1, 26.5, 25.2, 25.0, 20.5, 13.4.
- <100> IR(neat) ν_{max} 2928, 2873, 1655, 1719, 1452, 1378, 1215, 1120, 1036, 877(0-0), 755 cm^{-1}

<101> HRMS(FAB) m/z 719.3701($[M+Na]^+$, 실측치) 696.3730($C_{37}H_{60}O_8S_2$ 에 대한 계산치).

<102> 원소분석 ($C_{37}H_{60}O_8S_2$) C, H, S.

<103> 실시예 6: S,S'-[12-(2'-에틸)디옥소아테미시닌] 디설포닐프로판 이합체(IVb₂)의 합성.

<104> 12-(2'-황화에틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVa₁) 대신에

S,S'-[12-(2'-에틸)디옥소아테미시닌]디티오프로판 이합체(IVb₁)(29mg, 0.041 mmol)를 사용하고, m-CPBA를 31.1mg(0.18mmol) 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 4와 동일한 방법으로 72%의 수율로 흰색 고체인 S,S'-[12-(2'-에틸)디옥소아테미시닌] 디설포닐프로판 이합체(IVb₂)(22.6mg)를 수득하였다.

<105> $[\alpha]_D^{25} = +110.4$ (c 0.47, $CHCl_3$).

<106> m.p. 138°C.

<107> 1H -NMR ($CDCl_3$, 250MHz) δ 5.30(s, 2H, H-5), 4.25-4.21(m, 2H, H-12), 3.49-3.43(m, 2H), 3.26(t, 2H, J=7.1Hz), 3.04-2.92(m, 2H), 2.74-2.62(m, 2H), 2.49-2.43(m, 2H), 2.41-2.29(m, 2H), 2.08-1.94(m, 8H), 1.89-1.75(m, 4H), 1.69-1.59(m, 8H), 1.39(s, 6H, CH_3 -15), 1.34-1.27(m, 4H), 0.97(d, 6H, J=5.7Hz, CH_3 -13), 0.91(d, 6H, J=7.6Hz, CH_3 -14), 0.88(m, 2H).

<108> ^{13}C -NMR($CDCl_3$, 63MHz) δ 134.2, 130.6, 130.1, 128.4, 103.6, 89.5, 81.4, 74.1, 52.5, 44.3, 37.7, 36.8, 34.7, 31.3, 30.5, 26.4, 25.2, 20.4, 13.5.

<109> IR(KBr) ν_{max} 2926, 2875, 1720, 1584, 1495, 1387, 1310, 1130, 1052, 877(O-O), 756, 465 cm^{-1}

<110> HRMS(FAB) m/z 783.3538($[M+Na]^+$, 실측치), 760.3526($C_{37}H_{60}O_{12}S_2$ 에 대한 계산치).

<111> 원소분석 ($C_{37}H_{60}O_{12}S_2$) C, H, S.

<112> 실시예 7: 12-(2'-아미드에틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVc)의 합성.

<113> 공지된 방법[참고문헌: Jung, M.; Freitas, A. C. C.; McChesney, J. D.; ElSohly, H. N., A Practical and General Synthesis of (+)-Carboxyalkyldeoxoartemisinins, *Heterocycles*. 1994, 39, 23-29]에 의해 제조된 12-카르복실에틸디옥소아테미시닌(VII)(32mg, 0.086mmol)을 건조된 CH_2Cl_2 (3mL)에 용해시키고, HOBt(38mg, 0.256mmol)와 EDC(47mg, 0.256mmol)을 함께 가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반시킨 후, 12-(2'-아미노에틸)디옥소아테미시닌(VI)(30mg, 0.096mmol)을 첨가하고 다시 4시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(20mL x 3)로 추출하고 염수(10mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 칼럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 1/2)에 의해 정제하여, 81%의 수율로 무색 오일인 12-(2'-아미노에틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVc)를 수득하였다.

<114> $[\alpha]^{23}_D = +111.3$ (c 0.38, $CHCl_3$).

<115> 1H -NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 6.28(s, 1H, NH), 5.30(s, 1H, H-5), 5.29(s, 1H, H-5), 4.33-4.31(m, 1H, H-12), 4.06-4.04(m, 1H, H-12), 3.58-3.56(m, 1H, H-2), 3.28-3.26(m, 1H, H-2), 2.73-2.69(m, 1H), 2.65-2.62(m, 1H), 2.51-2.44(m, 1H), 2.35-2.32(t, 2H, $J=13.5Hz$), 2.24-2.15(m, 1H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.95-1.89(m, 3H), 1.78-1.71(m, 4H), 1.66-1.64(m, 4H), 1.40(s, 6H, CH_3 -15), 1.37-1.24(m, 9H), 0.96(d, 3H, $J=5.3Hz$, CH_3 -13), 0.95(d, 3H,

$J=5.7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-13}$), $0.88(\text{d}, 3\text{H}, J=7.5\text{Hz}, \text{CH}_3\text{-14})$, $0.86(\text{d}, 3\text{H}, J=7.5\text{Hz}, \text{CH}_3\text{-14})$, $0.84(\text{m}, 2\text{H})$.

<116> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63MHz ,) δ 173.8, 126.8, 126.1, 118.0, 111.2, 103.7, 103.5, 89.6, 89.0, 81.5, 81.4, 76.4, 74.7, 52.8, 52.5, 44.8, 44.3, 37.8, 37.6, 36.8, 35.1, 34.8, 34.7, 30.7, 30.5, 26.5, 26.4, 25.4, 25.1, 25.0, 20.5, 20.4, 13.7, 13.6.

<117> $\text{IR}(\text{neat})$ ν_{max} 3380(NH), 2941, 2877, 1653(C=O), 1545, 1446(C-N), 1379, 1097, 1051, 1013, 915, 878(O-O), 733 cm^{-1}

<118> $\text{HRMS}(\text{FAB})$ m/z 634.3995($[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치), 633.3877($\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{NO}_9$ 에 대한 계산치).

<119> 원소 분석($\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{NO}_9$) C, H, N.

<120> 실시예 8: 12-[2'-(N-글루탐릭)- α, β -아미드]디옥소아테미시닌 이합체(IVd)의 합성.

<121> (1) 12-[2'-(N-tBOC-글루탐릭- γ -벤질에스테르)- α -아미드]디옥소아테미시닌(VIII)의 합성.

<122> N-tBOC-L-글루탐산- γ -벤질에스테르(35mg, 0.11mmol)을 건조된 CH_2Cl_2 (5mL)에 용해시키고, HOBt(52mg, 0.342mmol)와 EDC(63mg, 0.342mmol)을 부가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반시킨 후, 12-(2'-아미노에틸)디옥소아테미시닌(VI)(42mg, 0.135mmol)을 부가하고 3시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(20mL x 3)로 추출하고 염수(10mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 1/2)에 의해 정제하여, 84%의 수율로 무색 오일인 12-[2'-(N-tBOC-글루탐릭- γ -벤질에스테르)- α -아미드]디옥소아테미시닌 (VIII)(71.5mg)을 수득하였다.

<123> $[\alpha]^{25}_D = +73.6$ (c 0.47, CHCl_3).

<124> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ 7.36(s, 5H, aromatic H), 7.02(br, 1H, NH), 5.33(s, 1H, H-5), 5.11(s, 2H, benzyl), 4.40-4.39(m, 1H, H-12), 4.29-4.27(m, 1H), 4.15-4.13(m, 1H), 3.58-3.56(m, 1H, H-2), 3.28-3.24(m, 1H, H-2), 2.61-2.43(m, 3H), 2.36-2.14(m, 3H), 2.12-1.98(m, 4H), 1.91-1.65(m, 4H), 1.44(s, 9H, *t*-BOC), 1.42(s, 3H, CH_3 -15), 1.35-1.26(m, 3H), 0.96(d, 3H, $J=5.6\text{Hz}$, CH_3 -13), 0.85(d, 3H, $J=7.6\text{Hz}$, CH_3 -14), 0.82(m, 1H).

<125> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63MHz) δ 173.2, 171.5, 155.2, 136.1, 128.8, 128.8, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 103.8, 89.9, 81.3, 74.4, 66.6, 61.2, 53.1, 52.3, 44.0, 39.4, 37.7, 36.7, 34.6, 30.8, 28.6, 28.5, 28.5, 26.2, 25.1, 25.0, 20.4, 12.6.

<126> IR(neat) ν_{max} 3364(NH), 2932, 2876, 1736(C=O), 1663(C=O), 1538, 1453, 1393, 1249, 1163, 1051, 880(O-O), 702, 610 cm^{-1}

<127> HRMS(FAB) m/z 631.3507($[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치), 630.3516($\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}$ g에 대한 계산치).

<128> (2) 12-[2'-(N-*t*BOC-글루타민산)- α -아미드]디옥소아테미시닌(IX)의 합성.

<129> 12-[2'-(N-*t*BOC-글루탐- γ -벤질에스테르)- α -아미드]디옥소아테미시닌(VIII)(36mg,

0.057mmol)을 건조된 THF/ H_2O (1/1, 5mL)에 용해시키고 1N LiOH(1mL)을 부가한 다음, 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그런 다음, 반응 용액을 1N HCl로 산성화시킨 후, 에틸아세테이트(20mL x 3)로 추출하고 염수(10mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 1/2)에 의해 정제

하여, 87%의 수율로 무색 오일인 12-[2'-(N-tBOC-글루타민산)- α -아미드]디옥소아테미시닌 (IX)(26.8mg)을 수득하였다.

<130> $[\alpha]^{25}_D = +66.4$ (c 0.34, CHCl_3).

<131> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ δ 5.60(d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, NH), 5.33(s, 1H, H-5), 4.34-4.32(m, 1H, H-12), 4.20-4.15(m, 1H), 3.49-3.47(m, 1H, H-2), 3.33-3.31(m, 1H, H-2), 2.66-2.58(m, 1H), 2.48-2.40(m, 2H), 2.30(ddd, 1H, $J=2.2, 1.9, 3.7\text{Hz}$), 2.03-1.73(m, 5H), 1.67-1.61(m, 6H), 1.41(s, 9H, *t*-BOC), 1.38(s, 3H, CH_3 -15), 1.33-1.21(m, 3H), 0.95(d, 3H, $J=5.1\text{Hz}$, CH_3 -13), 0.84(d, 3H, $J=7.4\text{Hz}$, CH_3 -14), 0.81(m, 1H).

<132> $^{13}\text{C-NMR}((\text{CDCl}_3, 63\text{MHz}), \delta$ 176.6, 172.2, 103.7, 89.7, 81.4, 76.9, 74.7, 53.4, 52.5, 44.3, 39.1, 37.8, 36.8, 34.7, 30.7, 30.6, 29.8, 28.7, 28.7, 28.7, 28.7, 26.2, 25.2, 25.0, 20.5, 13.0.

<133> IR(neat) ν_{max} 3352(CO_2H and NH), 2933, 2879, 1714(C=O), 1657(C=O), 1533, 1459, 1379, 1275, 1170, 1053, 914, 882(O-O), 733 cm^{-1}

<134> LCMS(ESI) m/z 540($[\text{M}^+]$).

<135> (3) 12-[2'-(N-tBOC-글루탐산)- α, β -아미드]디옥소아테미시닌 이합체(X)의 합성.

<136> 12-[2'-(N-tBOC-글루타민산)- α -아미드]디옥소아테미시닌(IX)(21mg, 0.039mmol)을 건조된 CH_2Cl_2 (2mL)에 용해시키고, HOBt(22mg, 0.119mmol)와 EDC(29mg, 0.119mmol)을 함께 부가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반시킨 후, 12-(2'-아미노에틸)디옥소아테미시닌(VI)(18mg, 0.058mmol)을 부가하고 3시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응

혼합물을 에틸아세테이트(20mL x 3)로 추출하고 염수(10mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 진공 증류기에서 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 1/2)에 의해 정제하여, 51%의 수율로 무색 오일인 12-[2'-(N-tBOC-글루탐릭)- α , β -아미드]디옥소아테미시닌 이합체(X)(16.6mg)을 수득하였다.

<137> $[\alpha]^{25}_D = +114.6(c\ 0.46, \text{CHCl}_3)$.

<138> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ 6.71(s, 1H, NH), 5.87(s, 1H, NH), 5.34(s, 1H, H-5), 5.33(s, 1H, H-5), 4.34-4.31(m, 2H, H-12), 4.13-4.10(m, 1H), 3.53-3.48(m, 2H), 3.25-3.23(m, 2H), 2.62-2.60(m, 2H), 2.39-2.29(m, 6H), 2.05-1.88(m, 8H), 1.86-1.62(m, 12H), 1.43(s, 9H, t-BOC), 1.39(s, 6H, CH_3 -15), 1.28-1.25(m, 5H), 0.96(d, 6H, $J=5.3\text{Hz}$, CH_3 -13), 0.86(d, 6H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3 -14), 0.83(m, 2H).

<139> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63MHz,) δ 173.3, 173.2, 171.5, 171.4, 103.5, 103.4, 89.8, 89.6, 81.4, 81.4, 76.9, 74.3, 52.5, 52.5, 44.4, 44.3, 39.3, 37.8, 36.8, 34.7, 30.8, 28.9, 28.7, 26.4, 25.2, 25.1, 20.5, 14.5, 13.0, 12.8.

<140> IR(neat) ν_{max} 3379(NH), 2877, 1713(C=O), 1656(C=O), 1545, 1451, 1379, 1268, 1030, 917, 880(O-O), 732 cm^{-1}

<141> LCMS(ESI) m/z 834($[\text{M}+\text{H}]$).

<142> (4) 표제 화합물의 합성.

<143> 12-[2'-(N-tBOC-글루탐릭)- α , β -아미드]디옥소아테미시닌 이합체(X) (28mg, 0.036mmol)을 건조된 CH_2Cl_2 (2mL)에 용해시키고, 0°C에서 30분 동안 TFA(4.92mg, 1.2eq)를 천천히 부가하였다.

그런 다음, 반응 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반시킨 후, 에틸아세테이트(20mL x 3)로 추출하고 염수(10mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO₄로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 1/2)에 의해 정제하여, 72%의 수율로 무색 오일인 12-[2'-(N-글루탐릭)- α , β -아미드]디옥소아테미시닌 이합체(IVd)(19mg)을 수득하였다. 이합체(IVd)는 아테미시닌보다 수용성이 5배(5.21 mg/ml) 더 높았다.

<144> $[\alpha]^{25}_D = +120.8$ (c 0.48, CHCl₃).

<145> ¹H-NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 6.83(s, 1H, NH), 5.74(s, 1H, NH), 5.34(s, 1H, h-5), 5.31(s, 1H, H-5), 4.35-4.33(m, 2H, H-12), 4.15-4.12(m, 1H), 3.53-3.49(m, 2H), 3.27-3.24(m, 2H), 2.64-2.62(m, 2H), 2.32-2.30(m, 2H), 2.15-1.58(m, 12H), 1.53-1.41(m, 10H), 1.39(s, 6H, CH₃-15), 1.34-1.28(m, 6H), 0.97(d, 6H, J=5.3Hz, CH₃-14), 0.86(d, 6H, J=7.5Hz, CH₃-14), 0.82(m, 2H).

<146> ¹³C-NMR (63MHz, CDCl₃) δ 173.4, 173.3, 171.5, 171.3, 103.6, 103.4, 89.8, 89.7, 84.4, 84.3, 76.9, 74.3, 52.6, 52.4, 44.5, 44.3, 39.3, 37.9, 36.7, 34.6, 30.9, 30.8, 28.7, 26.4, 25.2, 25.1, 20.5, 20.4, 14.5, 13.3, 12.7.

<147> IR(neat) ν_{\max} 3367(NH), 3098(NH), 2956, 2868, 1689(C=O), 1558, 1446, 1380, 1209, 1137, 998, 887(O-O), 847, 757, 729 cm⁻¹

<148> HRMS(FAB) m/z 734.4592([M+H]⁺, 실측치), 733.4513(C₃₉H₆₃N₃O₁₀에 대한 계산치).

<149> 원소분석(C₃₉H₆₃N₃O₁₀) C, H, N.

<150> 실시예 9: 디옥소아테미시닌 삼합체(IVe)의 합성.

<151> (1) N-[12-(β -디옥소아테미시닌)프로피온일]-L-글루탐릭 디에틸에스테르(XI)의 합성.

<152> 12-카르복실에틸디옥소아테미시닌(VII)(32mg, 0.256mmol)을 건조된 CH_2Cl_2 (3mL)에 용해시키고, HOBt(38mg, 0.256mmol)와 EDC(47mg, 0.256mmol)을 부가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반시키고, L-글루탐릭 디에틸에스테르(36mg, 0.171mmol)를 부가한 후, 3시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(20mL x 3)로 추출하고 염수(10mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축한 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 1/2)에 의해 정제하여, 84%의 수율로 무색 오일인 N-[12-(β -디옥소아테미시닌)프로피온일]-L-글루탐릭 디에틸에스테르(XI) (37.9mg)를 수득하였다.

<153> $[\alpha]_D^{25} = +44.5$ (c 0.47, CHCl_3).

<154> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz,) δ 6.31(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, NH), 5.29(s, 1H, H-5), 4.63-4.56(m, 1H), 4.23-4.08(m, 5H), 2.75-2.71(m, 1H), 2.50-2.18(m, 7H), 2.04-1.65(m, 9H), 1.40(s, 3H, CH_3 -15), 1.31(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.22-1.15(m, 2H), 0.96(d, 3H, $J=5.8\text{Hz}$, CH_3 -13), 0.88(d, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3 -14), 0.85(m, 1H).

<155> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63MHz) δ 173.2, 172.3, 103.7, 89.1, 81.5, 76.8, 76.3, 61.9, 61.0, 52.7, 52.0, 44.8, 37.7, 36.8, 34.8, 34.8, 31.2, 30.7, 30.5, 27.8, 26.4, 25.2, 25.0, 20.5, 14.5, 13.5.

<156> IR(neat) ν_{max} 3370(NH), 2939, 2878, 1737(C=O), 1669(C=O), 1533, 1446, 1372, 1054, 1012, 880(O-O), 742 cm^{-1}

<157> MS(FAB) m/z 526.5($[M+H]^+$).

<158> 원소분석($C_{27}H_{43}NO_9$) C, H, N.

<159> (2) N-[12-(β -디옥소아테미시닌)프로피온일]-L-글루탐릭 이산(XII)의 합성.

<160> N-[12-(β -디옥소아테미시닌)프로피온일]-L-글루탐릭 디에틸에스테르(XI)(2mg, 0.08mmol)를 THF/ H_2O (1/1, 5mL)에 용해시키고, 1N LiOH(1mL)을 부가한 다음 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그런 다음, 반응 혼합물에 1N HCl(1mL)을 가한 다음, 에틸아세테이트(20mL x 3)로 추출하고 염수(10mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 1/2)에 의해 정제하여, 82%의 수율로 무색 오일인 N-[12-(β -디옥소아테미시닌)프로피온일]-L-글루탐릭 이산(XII)(30.8mg)을 수득하였다.

<161> $[\alpha]_D^{26} = +76.8$ (c 0.22, $CHCl_3$).

<162> m.p. 106°C.

<163> 1H -NMR ($CDCl_3$, 250MHz) δ 8.96(br, 2H, CO_2H), 7.08(d, 1H, $J=6.5Hz$, NH), 5.34(s, 1H, H-5), 4.62-4.60(m, 1H), 4.12-4.04(m, 1H, H-12), 2.72-2.70(m, 1H), 2.48-2.26(m, 6H), 2.08-1.98(m, 3H), 1.82-1.78(m, 3H), 1.71-1.42(m, 4H), 1.41(s, 3H, CH_3 -15), 1.27-1.21(m, 2H), 0.95(d, 3H, $J=5.3Hz$, CH_3 -13), 0.87(d, 3H, $J=7.2Hz$, CH_3 -14), 0.84(m, 1H).

<164> ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63MHz) δ 177.3, 176.6, 175.1, 174.7, 104.3, 89.0, 81.5, 76.9, 52.8, 52.1, 44.9, 37.6, 36.8, 34.8, 34.5, 30.4, 27.1, 26.2, 25.1, 24.9, 21.0, 20.6, 13.7.

<165> IR(KBr) ν_{\max} 3346(CO₂H), 2942, 2877, 1728(C=O), 1631(C=O), 1539, 1453, 1381, 1202, 1051, 912, 880(O-O), 732 cm⁻¹

<166> LCMS(ESI) m/z 492 ([M+Na]⁺).

<167> 원소분석(C₂₃H₃₅NO₉) C, H, N.

<168> (3) 표제 화합물의 합성.

<169> N-[12-(β-디옥소아테미시닌)프로피온일]-L-글루탐산(XII)(22mg, 0.047mmol)을 건조된 CH₂Cl₂(2mL)에 용해시키고, HOBt(27mg, 0.141mmol)와 EDC(31mg, 0.141mmol)를 부가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반시킨 후, 12-(2'-아미노에틸)디옥소아테미시닌(VI)(29mg, 0.093mmol)를 첨가하고 19시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그런 다음, 반응 혼합물을 에틸아세테이트(30mL x 3)로 추출하고 염수(20mL x 2)로 세척하였다. 추출물을 MgSO₄로 수분을 제거하고 진공 증류기로 농축시킨 후, 실리카겔 칼럼(전개용매: 헥산/에틸아세테이트 = 1/2)에 의해 정제하여, 74%의 수율로 무색 고체인 디옥소아테미시닌 삼합체(IVe)(73.3mg)를 수득하였다.

<170> $[\alpha]_D^{24} = +102.7$ (c 0.41, CHCl₃).

<171> m.p. 138°C.

<172> ¹H-NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 7.13-7.04(m, 2H, NH), 6.83-6.81(m, 1H, NH), 5.32(s, 2H, H-5), 5.29(s, 1H, H-5), 4.39-4.34(m, 3H, H-12), 4.29-4.26(m, 1H), 3.55-3.48(m, 2H), 3.32-3.27(m, 2H), 2.65-2.63(m, 3H), 2.36-2.31(m, 7H), 2.17-1.93(m, 11H), 1.91-1.51(m,

17H), 1.39(s, 9H, CH₃-15), 1.33-1.21(m, 7H), 0.95(d, 9H, J=5.4Hz, CH₃-13), 0.88-0.83(m, 9H, CH₃-14), 0.82(m, 3H).

<173> ¹³C-NMR (CDCl₃, 63MHz) δ 174.4, 174.3, 173.2, 173.1, 103.5, 103.4, 89.9, 89.8, 81.5, 81.4, 76.8, 53.2, 53.1, 52.8, 52.6, 52.4, 37.7, 36.8, 34.7, 31.3, 30.8, 30.7, 30.0, 29.1, 26.4, 26.4, 25.1, 20.5, 20.4, 13.2, 13.1.

<174> IR(KBr) ν_{\max} 3308(NH), 2933, 2875, 1667(C=O), 1535, 1465, 1377, 1102, 1061, 1014, 938, 874(O-O), 751 cm⁻¹

<175> HRMS(FAB) m/z 1056.6392([M+H]⁺, 실측치), 1055.6294(C₅₇H₈₉N₃O₁₅에 대한 계산치).

<176> 원소분석(C₅₇H₈₉N₃O₁₅) C, H, N.

<177> 실시예 10: 12-(4'-아미노부틸)디옥소아테미시닌(VI')의 합성.

<178> (1) 12-(4'-아지드화부틸)디옥소아테미시닌의 합성.

<179> 12-(2'-브로모에틸)디옥소아테미시닌 대신에 12-(4'-브로모부틸)디옥소아테미시닌(137.9mg, 0.352mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2의 (1)과 동일한 방법에 의해 92%의 수율로 무색 오일인 12-(4'-아지드화부틸)디옥소아테미시닌(116.9mg)을 수득하였다.

<180> $[\alpha]_D^{24} = +71.3$ (c 0.1, CHCl₃).

<181> ¹H-NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 5.29(s, 1H, H-5), 4.19-4.12(m, 1H, H-12), 3.26(t, 2H, J=6.6Hz, H-4), 2.64-2.62(m, 1H), 2.31(ddd, 1H, J=4.1, 3.8, 4.1Hz), 2.04-1.89(m, 2H), 1.68-1.65(m, 2H), 1.63-1.58(m, 7H), 1.40(s, 3H, CH₃-15), 1.34-1.22(m, 4H), 0.96(d, 3H, J=5.7Hz, CH₃-13), 0.86(d, 3H, J=7.5Hz), 0.82(m, 1H).

<182> ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63MHz), δ 103.4, 89.4, 81.4, 75.3, 52.6, 51.7, 44.6, 37.7, 36.9, 34.7, 30.6, 29.3, 29.0, 26.4, 25.2, 25.0, 25.0, 20.5, 13.2.

<183> IR(neat) ν_{max} 2927, 2876, 2095(N_3), 1597, 1454, 1379, 1255, 1097, 1012, 946, 881(O-O), 643 cm^{-1}

<184> MS(FAB) 366.4($[\text{M}+\text{H}]^+$).

<185> (2) 표제 화합물의 합성.

<186> 12-(2'-아지드화에틸)디옥소아테미시닌 대신에 12-(4'-아지드화부틸)디옥소아테미시닌 (128.8mg, 0.352mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2의 (2)와 동일한 방법에 의해 79 %의 수율로 흰색 고체인 12-(4'-아미노부틸)디옥소아테미시닌(VI')(94.3mg)을 수득하였다.

<187> $[\alpha]_D^{25} = +49.4$ (c 0.1, CHCl_3).

<188> m.p. 105°C.

<189> ^1H -NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ 5.29(s, 1H, H-5), 4.16-4.09(m, 1H, H-12), 2.71-2.66(m, 3H), 2.32(ddd, 1H, J=4.1, 3.8, 4.1Hz), 2.08-2.04(m, 2H), 1.87-1.72(m, 3H), 1.66-1.53(m, 4H), 1.51-1.45(m, 4H), 1.41(s, 3H, CH_3 -15), 1.36-1.24(m, 4H), 0.96(d, 3H, J=4.3Hz), 0.86(d, 3H, J=7.5Hz), 0.83(m, 1H).

<190> ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63MHz), δ 103.5, 89.4, 81.5, 76.0, 52.6, 51.8, 44.8, 38.4, 36.9, 34.8, 31.2, 29.4, 29.0, 26.5, 25.3, 25.2, 25.1, 20.5, 13.3.

<191> IR(KBr) ν_{max} 3378(NH), 2925, 1591, 1454, 1379, 1117, 1038, 1005, 887(O-O), 748 cm^{-1}

<192> HRMS(FAB) m/z 340.2402($[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치), 339.2410($\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ 에 대한 계산치).

<193> 원소분석($C_{19}H_{33}NO_4$) C, H, N.

<194> 실시예 11: 12-(4'-아미노부틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVc')의 합성.

<195> 12-(2'-아미노에틸)디옥소아테미시닌 대신에 12-(4'-아미노부틸)디옥소아테미시닌(28mg, 0.096mmol)을 사용하는 것으로 제외하고는, 실시예 7과 동일한 방법에 의해 81%의 수율로 무색 오일인 12-(4'-아미노부틸)디옥소아테미시닌 이합체(IVc')(46mg)를 수득하였다.

<196> $[\alpha]_D^{23} = +104.2$ (c 0.23, $CHCl_3$).

<197> 1H -NMR ($CDCl_3$, 250MHz) δ 5.68(s, 1H, NH), 5.28(s, 2H, H-5), 4.13-4.03(m, 2H, H-12), 3.25-3.21(m, 2H, H-4), 2.72-2.65(m, 2H), 2.39-2.21(m, 4H), 2.11-1.67(m, 9H), 1.61-1.46(m, 10H), 1.40(s, 6H, CH_3 -15), 1.36-1.22(m, 7H), 0.96(d, 6H, $J=4.6$ Hz, CH_3 -13), 0.89(d, 3H, $J=7.4$ Hz, CH_3 -14), 0.86(d, 3H, $J=7.4$ Hz, CH_3 -14), 0.83(m, 2H).

<198> ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 63MHz) δ 173.3, 126.5, 126.3, 118.2, 112.5, 103.7, 103.6, 89.4, 89.1, 81.5, 76.9, 76.4, 75.9, 52.8, 52.5, 44.8, 44.3, 37.8, 37.0, 36.4, 36.1, 35.2, 35.1, 34.8, 34.3, 30.6, 30.6, 26.6, 26.4, 25.2, 25.1, 25.1, 25.1, 20.6, 20.5, 13.7, 13.6.

<199> IR(neat) ν_{max} 3388(NH), 2936, 2875, 1650($C=O$), 1539, 1452($C-N$), 1379, 1216, 1097, 1051, 1005, 873($O-O$), 753 cm^{-1}

<200> HRMS(FAB) m/z 662.4173($[M+H]^+$, 실측치), 661.4190($C_{37}H_{59}NO_9$ 에 대한 계산치).

<201> 원소분석($C_{37}H_{59}NO_9$) C, H, N.

<202> 실시예 12: 항암 활성의 측정.

- <203> 본 발명의 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체의 항암 활성을 Carmichel 등에 의한 미세배양 테트라졸륨 분석법에 의해 측정하였다[참고문헌: Carmichel, J.; DeGraff, W. G.; Gazdar, A. F.; Minna J D; Mitchell J B., Evaluation of a Tetrazolium-based Semiautomated Colorimetric Assay: Assessment of Chemosensitivity testing, *Cancer Res.*, 1987, 47, 936-42].
- <204> 본 발명의 화합물의 마우스와 사람의 암세포에 대한 시험관내 세포독성은 하기 표 1과 같았다.

<205> 【표 1】

시험관내 세포독성(IC₅₀ (μg/mL))

	P388	EL4	Bewo	HT-29	PANC-1	SKOV3	MCF7	A549
화합물(IVa ₁)	0.40	0.23	14.20	0.24			0.017	
화합물(IVa ₂)	5.60	0.54	1.04	0.38			0.025	
화합물(IVb)	8.40	10.00	8.50	0.38			5.6	
화합물(IVc)	10.40	6.29	7.50	0.69		12.6	0.005	
화합물(IVc')	>20	>20	>20	20.20			>20	
화합물(IVd)	15.60	16.50	>20	6.50			15.3	
화합물(IVe)	0.12	1.07	18.30	0.09	2.69	11.2	0.017	2.45
아드리아마이신	0.39	0.67	6.24	0.10			0.12	
미토마이신	1.50	3.94	0.85	0.02			0.93	1.85
탁솔	2.27	1.34	7.39	0.01	5.76	12.30	0.0001	

- <206> P388: 마우스 섬유아세포 혈액암 세포
- <207> EL4: 마우스 흉선종 세포
- <208> Bewo: 사람 유모암 세포
- <209> HT-29: 사람 결장직장 선암 세포
- <210> PANC-1: 사람 췌장암 세포
- <211> SKOV3: 사람 난소암 세포

<212> MCF7: 사람 유방암 세포

<213> A549: 사람 폐암 세포

<214> 상기 표 1에서 보는 바와 같이, 본 발명의 설파이드 이합체(IVa₁)는 마우스 섬유아세포 혈액 암 세포(P388)에 대해 아드리아마이신에 필적하는 항암 활성을 나타내었으며, 미토마이신보다는 4배 이상 활성이 있었다. 또한, 본 발명의 삼합체(IVe)는 P388에 대해 아드리아마이신보다 3배 이상, 미토마이신보다는 12배 이상, 탁솔 보다는 20배 이상 더 좋은 항암 활성을 나타내었다. 본 발명의 설파이드 이합체(IVa₁), 설펜 이합체(IVa₂), 및 삼합체(IVe)는 마우스 흉선종 세포(EL4)에 대해서 아드리아마이신에 필적할만한 항암 활성을 나타내었다. 대부분의 화합물들이 사람 용모암 세포(Bewo)에 대해서는 활성이 없었으나, 설펜 이합체(IVa₂)는 미토마이신에 필적할만한 활성을 나타내고, 탁솔과 아드리아마이신에 비해 6배 이상 좋은 활성을 나타내었다. 본 발명의 삼합체(IVe)는 사람 결장직장 선암 세포(HT-29)에 대해 아드리아마이신에 필적할만 하고, 사람 췌장암 세포(PANC-1)에 대해서는 탁솔 보다 두배 이상 높은 항암 활성을 나타내었다. 대부분의 화합물들이 사람 난소암 세포(SKOV3)에 대해 활성이 없는 반면에, 본 발명의 아미드 이합체(IVc)와 삼합체(IVe)는 탁솔과 비슷한 항암 활성을 나타내었다. 본 발명의 아미드 이합체(IVc), 설파이드 이합체(IVa₁), 설펜 이합체(IVa₂) 및 삼합체(IVe)는 사람 유방암 세포(MCF7)에 대해 높은 항암 활성을 나타내었다. 특히, 아미드 이합체(IVc)는 아드리아마이신보다 24배 이상 좋은 활성을 나타내고, 미토마이신에 비해 200배 이상 더 좋은 활성을 나타내었다. 대부분의 화합물들이 사람 폐암 세포(A549)에 대해 항암 활성이 없는 반면에, 삼합체(IVe)는 미토마이신과 비슷한 활성을 나타내었다.

<215> 상기 결과로부터, 본 발명의 삼합체(IVe)는 대부분의 마우스 및 사람 암세포에 대해 매우 우수한 항암 활성을 나타냄을 알 수 있었다. 아울러, 이합체의 항암 활성은 두개의 디옥소아테미시닌 사이에 존재하는 링커의 길이에 의존한다는 것을 알 수 있었다. 즉, 화합물(IVa₁), (IVa₂), 및 (IVc)와 같이 링커가 하나의 아미드나 하나의 황을 중심으로 두개의 에틸렌기를 가지는 경우가, 화합물(IVb₂), (IVc'), 및 (IVd)와 같이 링커가 두개의 에틸렌기 보다 더 긴 경우 항암 활성이 우수함을 알 수 있었다.

【발명의 효과】

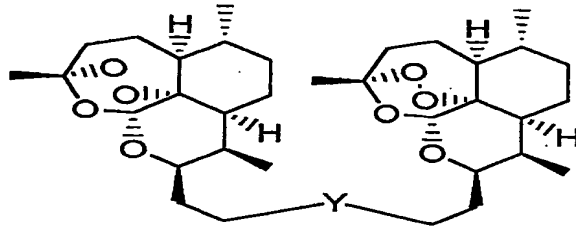
<216> 본 발명의 디옥소아테미시닌 이합체 및 삼합체는 C-12 비아세탈 형태이고 방향족 또는 불포화기를 포함한 링커가 존재하지 않아 산 안정성이고 독성이 낮으며 높은 항암 활성을 나타낸다.

<217> 또한, 본 발명의 제조방법에 따르면, 본 발명의 디옥소아테미시닌 유사체를 고수율로 용이하게 제조할 수 있다.

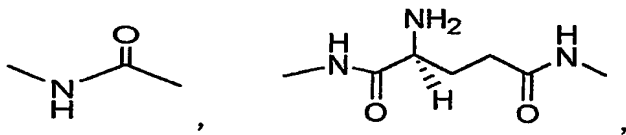
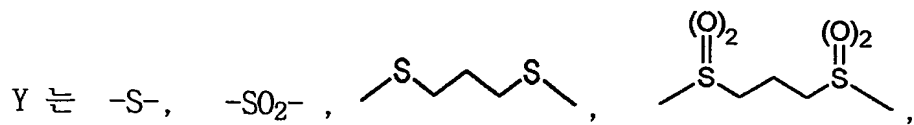
【특허청구범위】

【청구항 1】

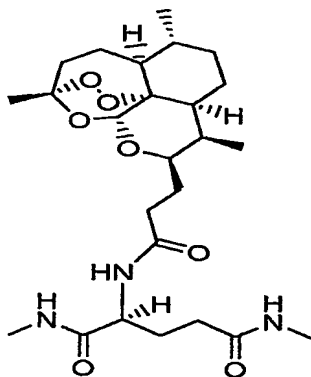
하기 화학식의 디옥소아테미시닌 유사체:



상기 식에서,



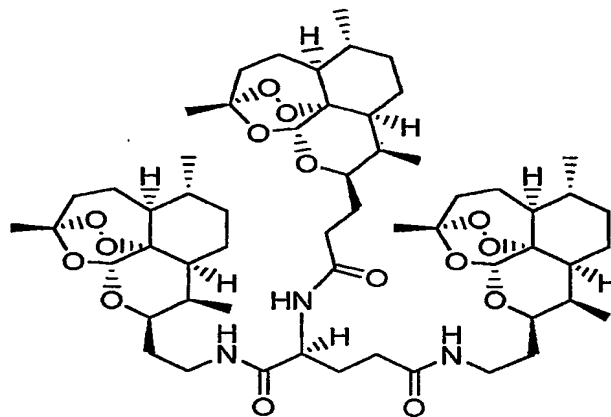
또는



이다.

【청구항 2】

12-카르복실에틸디옥소아테미시닌을 L-글루탐릭 디에틸에스테르와 짝지음 반응시키고, 두개의 에스테르기를 가수분해시킨 다음, 2몰의 12-아미노에틸디옥소아테미시닌과 이중 짝지음 반응시켜 하기 화학식의 디옥소아테미시닌 삼합체를 제조하는 방법.

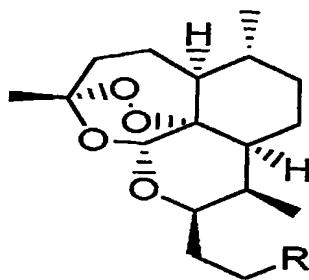


【청구항 3】

제 2항에 있어서, 짝지음 반응이 1-에틸-3-(3-다메틸아미노프로필)카보다이미드 및 10-하이드록시벤조트리아졸(EDC/HOBt)의 존재하에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

【청구항 4】

하기 화학식의 디옥소아테미시닌 유사체:

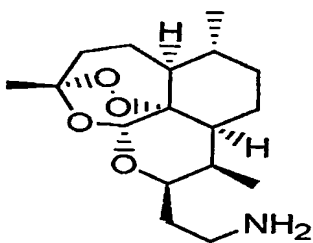


상기 식에서,

R은 Br 또는 NH₂이다.

【청구항 5】

12-비닐디하이드로아테미시닐 알코올의 말단 올레핀을 붕수소화 산화 반응시키고, CBr₄/PPh₃로 브롬화 반응시킨 다음, 광산화고리화 반응시키고, 나트륨아지드와 반응시킨 다음, 아지드기를 환원 반응시켜 하기 화학식의 12-아미노에틸디옥소아테미시닌을 제조하는 방법.



【청구항 6】

제 1항에 따른 디옥소아테미시닌 유사체를 포함하는 항암제.